

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**



СОЮЗ СОВЕТСКИХ
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ
РЕСПУБЛИК

(19) SU (11) 1805392 A1

(51) G 01 N 33/53

ГОСУДАРСТВЕННОЕ ПАТЕНТНОЕ
ВЕДОМСТВО СССР
(ГОСПАТЕНТ СССР)

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

КАВТОРСКОМУ СВИДЕТЕЛЬСТВУ

(21) 4685572/14

(22) 25.04.89

(46) 30.03.93. Бюл. № 12

(71) Научно-исследовательский институт онкологии им. проф. Н.Н.Петрова, Ленинградский институт усовершенствования врачей-экспертов и Научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови

(72) А.З.Довгалоук, В.И.Столяров и И.Б.Семилуцкая

(56) Шабалин В.Д. и Серова Л.Д. Клиническая иммуногематология. Л.: Медицина, 1988, с. 312.

(54) СПОСОБ ФОРМИРОВАНИЯ ГРУППЫ РИСКА С ЗАБОЛЕВАНИЕМ РАКА ПИЩЕВОДА

(57) Изобретение относится к области медицины, в частности, к онкоиммунологии. Цель изобретения - повышение эффективности выявления групп риска путем определения в антигенном составе лимфоцитов наличия HI A-B-35 антигена. Изучено распределение HI A антигена у больных раком пищевода. Антигенный состав лимфоцитов исследовали в стандартном лимфотоксическом тесте панелью антисывороток, направленных к 23 антигенам системы HI A. Лимфоциты для исследования выделяли методом центрифугирования из дефибрированной крови в градиенте плотности фиколла - верографи-на. Наличие в антигенном составе лимфоцитов HI B-35 антигена служит основанием для формирования групп риска. 3 табл.

Изобретение относится к области медицины, в частности к онкологии.

Целью способа является повышение эффективности выявления групп риска.

Изучено распределение HIA антигена у 109 больных раком пищевода, контрольной группой послужили данные Л.Д.Серовой (1982), изучившей распределение данных антигенов у 845 практически здоровых лиц. Антигенный состав лимфоцитов исследовали в стандартном лимфотоксическом тесте панелью антисывороток, направленных к 23 антигенам системы HIA. Данные специфичности антигенов, к которым были направлены антисыворотки, приведены в табл.1. Лимфоциты для исследования выделяли методом центрифугирования из дефибрированной крови в градиенте плотности фиколла-верографи-на. Кровь для исследования брали у больных с гистологически,

рентгенологически и эндоскопически доказанном раке пищевода.

Из 109 больных раком пищевода мужчин было 92, женщин 17 в возрасте от 40 до 75 лет. В зависимости от локализации процесса в пищеводе, больные распределились следующим образом: верхнегрудной отдел - 12, среднегрудной отдел - 56 и нижнегрудной - 41 человек. Из 109 человек оперативное лечение предпринято у 46 больных, остальным 63 проводилось симптоматическое лечение. Отдаленные результаты лечения прослежены у всех 109 больных.

Сопоставление нормальных показателей частоты встречаемости HIA - антигенов с частотой встречаемости у больных раком пищевода (табл.1) позволило установить статистически достоверно повышение HIA-B 35 у больных раком пищевода (32% против 12,3% в контрольной группе). Кроме этого

PTO-2002-5057

(19) SU (11) 1805392 A1

отмечено снижение частоты встречаемости антигенов HIA-A19 (5,50% в норме 12,8%), B5 (6,4% в норме 21,6%), B40 (5,50% в норме 17,6%) по сравнению в контрольной группе, что свидетельствует о резистентности лиц с представительством данных антигенов к возникновению рака пищевода.

Как мы уже указывали, среди исследуемых нами больных раком пищевода, мужчины составили 92 человека, женщины – 17. Изучение распределения HIA антигенов в зависимости от пола позволило установить (табл.1), что у мужчин отмечено повышение частоты встречаемости HIA-B 35 антигена статистически достоверного 36,95% против 12,92% в норме, что обусловило более частую заболеваемость мужчин раком пищевода. Отмечено также снижение антигенов HIA-A-19/1,08 в норме 11,63%, B-5 (3,26 в норме 21,0%), B-12 (8,69 в норме 20,51%), B-40 (5,43 в норме 11,95%) по сравнению с контрольной группой. У женщин также отмечалось повышение встречаемости антигена HIA-B-35 (23,52 в норме 10,61%) и снижение антигенов HIA A-19, B-40 (см. табл.1). Следует отметить, что у женщин не отмечалось снижение антигена B-5 и B-12 они были идентичны с контрольной группой.

Изучение распределения больных раком пищевода по возрасту позволило установить, что от 40 до 49 лет больные составили 14 наблюдений, от 50 до 59 лет – 50 больных и старше 60 лет – 35 человек. Т.е. нами установлено, что столь грозное заболевание как рак пищевода не возникал в возрасте до 40 лет, чаще всего данная патология встречалась у больных старше 50 лет – 85 больных. По нашему мнению группой риска является возраст старше 50 лет. Эта зависимость сохраняется как среди мужчин, так и женщин.

Изучение распределения HIA антигенов в зависимости от возраста приведены в таблице 2. Анализ частоты встречаемости HIA-антигенов в зависимости от возраста в момент установления диагноза показал, что антиген B-35 (таблица 2) чаще встречается во всех возрастных подгруппах и составил 28,57% до 49 лет, 34% до 60 лет и 25,71% у больных старше 60 лет. В отношении антигенов A-19, B-5, B-40 отмечено, что у больных до 49 лет статистически достоверное снижение частоты встречаемости антигенов B5, B12, B40 (см. табл.2), который вообще не выявлен в данной возрастной группе. Антиген A19 соответствовал норме. У больных раком пищевода в наиболее многочисленной группе от 50 до 59 лет (50 наблюдений) отмечается снижение частоты встречаемости антигенов A19, B5, B40 (см. табл.2) по

сравнению с контрольной группой, что обуславливает резистентность к возникновению в этой возрастной группе рака пищевода. В третьей возрастной группе, т.е. у больных старше 60 лет, отмечено увеличение частоты встречаемости антигена B35 (25,7%) и снижение A19 до 2,85%, B5 – 5,71%. Антиген B40 не изменился.

Более детальное изучение анамнеза заболевания и профессии больных позволило установить, что в 26 (23,85% случаев наши больные работали во вредных условиях, эта работа сварщика, пайщика, работа со щелочами, химически активными веществами, работа в резиновой промышленности и др. Кроме этого, тщательное изучение анамнеза позволило установить, что в 24 (22,01%) случаев в роду у наших больных (у матери, отца, брата, сестры) имелись различные опухолевые заболевания. Суммарно они составили 59 (54,12%) больных.

Изучение распределения HIA антигенов у этих больных (табл.3) позволило установить, частота встречаемости антигена HIA-B 35 была наиболее высокой по сравнению со всеми остальными анамнезируемыми группами и составили 42,37% (норма 12,30%), т.е. наличие данного антигена в возрасте старше 40 лет обуславливает наиболее высокий риск заболеваемости раком пищевода. Как видно из данных, приведенных в таблице 3 у больных с профессиональными вредностями в работе HIA антиген B35 составил 26,92%, что было выше чем в контрольной группе 1,5. В группе больных с отягощенной наследственностью HIA-B 35 антиген составил 33,3% при норме 12,30 (табл.3). Это позволяет предположить, что рак пищевода является генетически детерминированным заболеванием. Так же как и в других анализируемых группах отмечалось снижение частоты встречаемости антигенов HIA A-19, B-5, B-8, B-12 и B-40, что обуславливало резистентность в развитии у них рака пищевода.

На основании всего выше изложенного, можно сделать следующий вывод: люди старше 40 лет (особенно мужчины и несколько реже женщины), которые имеют отягощенную наследственность (онкологические больные в семье по восходящей) или, работающие во вредных производственных условиях, при наличии антигена HIA-B 35 составляют группу повышенного риска по заболеваемости раком пищевода. Эта группа и должна находиться под тщательным врачебным контролем, что увеличит частоту раннего выявления рака пищевода.

Наличие антигенов HIA-A19, B5, B40 обуславливает резистентность к развитию у людей рака пищевода.

Способ реализован следующим образом:

Больной Боровков В.Н., 54 лет находился на лечении в НИИ онкологии с 16.09.85 г. по 31.10.85 г. история болезни 3142. по поводу рака среднегрудного отдела пищевода ШБ – стадии.

При поступлении жаловался на боли в левой половине грудной клетки, дисфагию, нарушение проходимости грубой пищи, потерю веса на 10 кг за 2 месяца.

Данные анамнеза: считает себя больным около двух месяцев, когда отметил неприятные ощущения при прохождении грубой пищи. Впервые обратился к врачу по месту жительства (Невский р-н г. Ленинграда) в сентябре 1985 года. При выполнении рентгенологического исследования выявлен рак среднегрудного отдела пищевода и направлен на лечение в НИИ онкологии им. проф. Н.Н.Петрова МЗ СССР. Кроме этого установлено, что у больного образование 10 классов, работает сварщиком 15-лет на заводе (проф. вредность). Наследственность не отягощена.

Данные объективного обследования: состояние удовлетворительное, кожные покровы чисты, рост 180 см, вес 70,5 кг. Пульс 78 уд. в 1 мин, А/Д 120/180 мм рт.ст. Сердечные тоны приглушенные, границы в пределах нормы. Над легкими везикулярное дыхание, хрипов нет. Язык влажный. Живот правильной формы, принимает участие в акте дыхания, при пальпации мягкий, безболезненный, печень, селезенка не увеличены. Лимфатические узлы доступные пальпации не увеличены.

Дополнительные методы исследования: ФЭС – в среднегрудном отделе пищевода выявлена опухоль в виде язвы, протяженностью 4 см. Рентгеноскопия пищевода: при рентгенологическом исследовании на границе средне-нижнегрудного отдела пищевода Th8-Th9 выявлен блюдцеобразный рак пищевода, протяженностью 5 см. УЗИ – печени: метастазов не выявлено. В послеоперационном периоде с 30.09.85 по 2.10.85 проведен курс концентрированной лучевой терапии (телегамматерапии) по 499 сГр. суммарно 1497 сГр. Операция: 3.10.85 года. Внутригрудная экстирпация пищевода по методу Добромыслова-Торека. Гистологически: плоскоклеточный, неороговевающий рак пищевода, прорастающий все слои стенки пищевода, метастазы в 3 лимфатических параззофагеальных узла. Послеоперационный период протекал гладко. В

послеоперационном периоде у больного взяты из вены кровь 10.0 для исследования распределения HIA антигенов крови и установлено: следующее их распределение HIA антигены – А-2, А-9, В-15, В-35. Больной в удовлетворительном состоянии выписан на амбулаторное лечение.

Больной Трофимов А.И., 64 лет, находился на обследовании в НИИ онкологии им. проф. Н.Н.Петрова МЗ СССР с 7.05.86 г. по 26.05.86 г. по поводу рака среднегрудного отдела пищевода IV стадии.

При поступлении жаловался на нарушение проходимости грубой пищи, рвоту и отрыжку пищей, похудание на 15 кг за 5 месяцев, слабость, недомогание.

Данные анамнеза: считает себя больным с декабря 1985 года, когда отметил некоторые затруднения при прохождении грубой пищи, стал запивать водой. Постепенно дисфагия нарастала. Впервые обратился к врачу в апреле 1987 года и при рентгенологическом исследовании выявлен рак пищевода, направлен на лечение в НИИ онкологии им. проф. Н.Н.Петрова МЗ СССР. Образование 4 класса, работает рабочим на гребной базе "Динамо". Наследственность отягощена (мать умерла от рака желудка, 1950 году), проф. вредности на работе не было.

Данные объективного обследования: состояние удовлетворительное, кожные покровы чисты, пульс 78 уд. в 1 мин, ритмичный, А/Д 130/80 мм рт.ст. Сердечные тоны приглушенные, над легкими везикулярное дыхание, хрипов нет. Язык влажный, живот правильной формы, принимает участие в акте дыхания, пальпаторно мягкий безболезненный, печень и селезенка не увеличены. Лимфатические узлы доступные пальпации не увеличены. Дополнительные методы исследования: ФЭК. При фиброгастроскопии в среднегрудном отделе пищевода определяется циркулярное сужение пищевода. Рентгенография пищевода: при рентгенологическом исследовании определяется циркулярное сужение среднегрудного отдела пищевода протяженностью 7 см.

Гистологическое исследование – плоскоклеточный рак.

За время пребывания в стационаре у больной развилась полная непроходимость пищевода. Операция: 14.05.86 г. лапаротомия, наложение гастростомы по методу Витцеля. Во время операции выявлены метастазы в лимфатические узлы малого сальника, случай признан неоперабельным. В послеоперационном периоде у больного из вены взята кровь для изучения распределения HIA антигенов. После лабораторного

исследования установлено распределение НИА антигенов следующее – А-2, В-12, В-35. Больной в удовлетворительном состоянии выписан на амбулаторное лечение.

Технико-экономическая или планируемая эффективность. Использование предлагаемого способа обеспечивает по сравнению с существующими способами следующие преимущества:

позволяет создать группы риска по заболеванию рака пищевода;

влияет на раннюю выявляемость рака пищевода;

улучшение отдаленных результатов лечения.

5

Формула изобретения

Способ формирования группы риска с заболеванием рака пищевода путем исследования антигенов системы НИА в лимфоцитах крови, отличающийся тем, что, с целью повышения точности способа, в антигенном составе лимфоцитов определяют наличие НИА В-35 антигена.

10

Таблица 1

Частота встречаемости антигена НИА у больных раком пищевода и здоровых индивидов в зависимости от пола

НИА антиген	Здоровые n = 845	Рак пищевода общее количество n = 109	Здоровые мужчины n = 619	Рак пищевода мужчины n = 92	Здоровые женщины n = 226	Рак пищевода женщины n = 27
НИА А-1	19,76	29,35	19,54	30,43	20,35	23,52
А-2	51,83	49,54	54,11	46,73	45,5	58,82
А-3	26,98	30,27	26,49	30,43	28,31	29,41
А-9	27,45	21,10	27,3	20,65	27,87	17,64
А-10	19,64	19,26	19,87	20,65	19,02	17,64
А-11	16,33	19,26	16,96	18,47	14,60	5,88
А-19	12,78	5,50 ⁺	11,63	1,08 ⁺	15,92	0 ⁺
А-28	8,04	2,6	8,78	3,26	11,50	5,88
А-х	17,14	25,68	17,24	22,82	16,78	41,17
В-5	21,65	6,42 ⁺	21,0	3,26 ⁺	23,45	23,52
В-7	27,57	20,18	27,78	18,47	26,99	23,52
В-8	14,91	17,42	15,5	17,39	13,27	17,64
В-12	19,76	10,09	20,51	8,69	17,69	17,64
В-13	6,86	8,25	6,3	8,69	8,40	5,88
В-14	7,33	6,42	7,43	7,60	7,07	5,88
В-15	11,73	8,25	11,14	7,60	13,27	5,88
В-16	5,91	8,25	6,13	10,86	5,3	0 ⁺
В-17	7,57	8,25	5,97	9,78	11,94	0 ⁺
В-18	10,53	8,25	10,0	4,34 ⁺	11,94	23,52
В-21	3,55	2,75	3,39	4,34	3,98	0 ⁺
В-22	4,61	3,66	5,16	3,26	3,09	5,88
В-27	9,94	7,33	11,14	6,52	6,63	11,76
В-35	12,30	32,11 ⁺	12,92	36,95 ⁺	10,61	23,53 ⁺
В-40	14,07	5,50 ⁺	11,95	5,43 ⁺	12,83	5,88 ⁺
В-41	5,56	0 ⁺	5,81	3,86	4,86	0 ⁺
В-у	18,03	44,03	17,72	0 ⁺	18,51	29,42

Таблица 2

Частота встречаемости антигена системы HIA среди больных раком пищевода в зависимости от возраста

HIA антиген	Здоровые n = 845	Возраст Больных к моменту возникновения рака пищевода		
		40-49 лет n = 14	50-59 лет n = 50	60-70 лет n = 35
A-1	19,76	14,28	26,6	45,71
A-2	51,83	64,28	46,0	54,28
A-3	26,96	42,85	32,0	17,14
A-9	27,48	21,42	26,0	8,57
A-10	19,64	7,1	18,0	25,71
A-11	16,33	7,1	18,0	22,85
A-19	12,78	14,28	6,0	2,85
A-28	8,04	0	4,0	5,71
A-x	17,14	28,75	4,0	17,14
B-5	21,65	7,142	6,0	5,71
B-7	27,57	35,7	16,0	14,28
B-8	14,91	21,42	22,0	14,28
B-12	19,76	7,142	10,0	14,28
B-13	6,86	21,42	8,0	5,71
B-14	7,33	7,14	8,0	2,85
B-15	11,73	0	8,0	14,28
B-16	5,91	7,14	10,0	5,71
B-17	7,57	0	14,0	5,71
B-18	10,53	7,14	6,0	11,42
B-21	3,55	0	0	11,42
B-22	4,61	0	6,0	2,85
B-27	9,94	7,14	8,0	8,57
B-35	12,30	28,57	34,0	25,71
B-40	14,07		6,6	14,28
B-41	5,56	7,14	2,0	0
B	18,03	42,83	36,0	42,85

Таблица 3

Частота встречаемости антигенов системы HIA среди больных раком пищевода в зависимости от профессиональной вредности и наследственности

HIA антигена	Здоровые n = 845	Проф. вредность и наследственность	Проф. вредность n = 26	Наследственность n = 24
1	2	3	4	5
A-1	19,76	27,11	26,92	33,33
A-2	51,83	52,54	46,15	45,83
A-3	26,98	33,89	15,38	3,75
A-9	27,45	15,25	19,23	33,33
A-10	19,64	20,33	23,03	16,66
A-11	16,33	13,55	19,23	16,66
A-19	12,78	5,08	7,69	4,16
A-28	8,04	5,08	3,84	-
A-x	17,14	25,42	38,46	1,25
B-5	21,63	3,38	11,53	8,33
B-7	27,57	18,64	15,38	16,66
B-8	14,91	18,64	19,23	1,25
B-12	19,76	11,86	3,84	1,25
B-13	6,86	8,47	11,53	4,16
B-14	7,33	6,77	7,69	4,16

Продолжение табл. 3

1	2	3	4	5
B-15	11,73	6,77	7,69	8,33
B-16	5,91	5,08	15,38	4,16
B-17	7,57	5,08	3,84	20,83
B-18	10,53	5,08	3,84	16,66
B-21	3,55	3,38	3,84	4,16
B-22	4,61	3,38	3,84	4,16
B-27	9,94	6,77	7,69	1,25
B-35	12,30	42,37	26,92	33,33
B-40	12,07	5,08	3,84	8,33
B-41	5,56	3,38	—	—
B-y	18,03	45,16	—	29,16

Редактор

Составитель А.Довгалоук
Техред М.Моргентал

Корректор М.Керецман

Заказ 939

Тираж

Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета по изобретениям и открытиям при ГКНТ СССР
113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., 4/5

Производственно-издательский комбинат "Патент", г. Ужгород, ул.Гагарина, 101